



Эмпаглифлозин: путь от контроля гликемии к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине сердечной недостаточности

Хасанов Н. Р.

В исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами сердечно-сосудистого риска на фоне ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) по сравнению с плацебо было продемонстрировано снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и развития или ухудшения течения хронической сердечной недостаточности без учащения случаев гипогликемии. К настоящему времени описаны различные механизмы действия иНГЛТ2, которые рассматриваются с позиции их влияния на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности. В исследовании EMPEROR-Reduced в группе пациентов, получавших эмпаглифлозин, было показано значительное снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, независимо от наличия сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка, эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, эмпаглифлозин.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Хасанов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ybzp@mail.ru

АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 08.11.2021

Рецензия получена 06.12.2021

Принята к публикации 10.12.2021



Для цитирования: Хасанов Н. Р. Эмпаглифлозин: путь от контроля гликемии к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4807. doi:10.15829/1560-4071-2021-4807

Empagliflozin: a path from glycaemic control to reduced cardiovascular mortality and heart failure-related hospitalizations

Khasanov N. R.

In the EMPA-REG OUTCOME, CANVAS and DECLARE-TIMI 58 studies, in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular diseases or risk factors, a decrease in the risk of cardiovascular events and development or worsening of heart failure course without an increase in hypoglycemia incidence was revealed in those receiving sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors compared with placebo. To date, various mechanisms of action of SGLT2 inhibitors have been described, which are considered from the standpoint of their influence on the course and prognosis of heart failure. In the EMPEROR-Reduced study in the group of patients receiving empagliflozin, a significant reduction in the risk of cardiovascular death and hospitalizations for heart failure, regardless of the type 2 diabetes presence, was revealed.

Keywords: heart failure, reduced left ventricular ejection fraction, effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, empagliflozin.

Relationships and Activities. The publication was supported by Boehringer Ingelheim LLC.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763.

Corresponding author: ybzp@mail.ru

Received: 08.11.2021 **Revision Received:** 06.12.2021 **Accepted:** 10.12.2021

For citation: Khasanov N. R. Empagliflozin: a path from glycaemic control to reduced cardiovascular mortality and heart failure-related hospitalizations. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4807. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4807

В 2021г на конгрессе Европейского общества кардиологов были представлены новые рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Одним из ключевых вопросов, получивших новое решение в рекомендациях, стал алгоритм ведения пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка

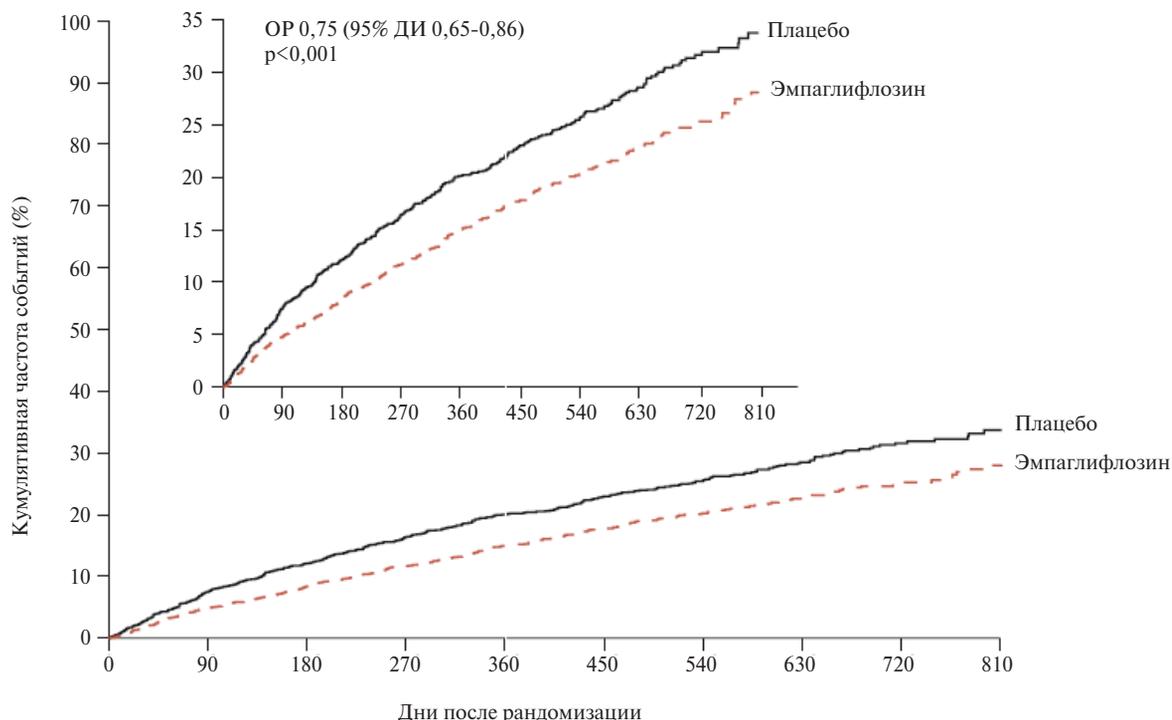
(ХСНнФВ). В базовую терапию ХСНнФВ с классом рекомендаций I и уровнем доказательности A вошли блокаторы ренин-ангиотензиновой системы — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина (АРНИ), или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), а также бе-

та-блокаторы (ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) [1]. Если традиционные подходы к лечению пациентов с ХСНФВ предполагали нейрогуморальную блокаду при помощи иАПФ/БРА/АРНИ, ББ и АМКР, давно и успешно применяющихся при ХСН, то иНГЛТ2 включены в состав базовой терапии впервые. На протяжении последнего десятилетия иНГЛТ2 применяются у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) для контроля уровня гликемии [2-4]. Хорошо известно, что СД2 относится к числу важнейших факторов развития и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХСН [5-7]. Длительный интенсивный контроль гликемии показал некоторое снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8], однако в ряде исследований не наблюдалось позитивного влияния на сердечно-сосудистый прогноз пациентов сахароснижающих препаратов [9-11]. Закономерно встал вопрос об изучении их возможности повлиять на риск развития сердечно-сосудистых событий и ХСН. В исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58 у пациентов с СД2 и выявленными ССЗ или факторами сердечно-сосудистого риска, получавших иНГЛТ2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин), было продемонстрировано снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, а также развития или ухудшения течения ХСН без учащения случаев гипогликемии по сравнению с группой плацебо [12-14]. В более позднем исследовании эртуглифлозина VERTIS-CV у пациентов с СД2 и атеросклеротическими ССЗ было показано снижение риска госпитализаций по причине ХСН [15]. Однако только для эмпаглифлозина было показано снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, что нашло отражение в действующей инструкции к препарату [12].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME комбинированная первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальные инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт. В ключевую вторичную конечную точку входили компоненты первичной конечной точки и случаи госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Дополнительными заранее определенными конечными точками были сердечно-сосудистую смерть, ИМ, инсульт, общая смертность, госпитализация по поводу ХСН и комбинированная почечная конечная точка [16]. В группах пациентов, получавших эмпаглифлозин, было установлено значимое снижение относительного риска развития событий комбинированной первичной конечной точки на 14% ($p=0,04$), снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 38% ($p<0,001$), риска смерти от любой причины — на 32% ($p<0,001$) и риска госпитализаций по причине ХСН — на 35% ($p<0,002$) [12].

Столь значительные преимущества эмпаглифлозина и других иНГЛТ2, полученные в больших многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях, вызвали большой интерес к изучению механизмов действия этого класса препаратов в целом и каждого из них в отдельности. Особое внимание уделяется отличным от сахароснижающего действиям, которые могли бы объяснить полученные результаты. Были изучены такие гемодинамические эффекты, как снижение уровня артериального давления, преднагрузки и постнагрузки [17-19]. Эмпаглифлозин продемонстрировал способность уменьшать сосудистое сопротивление [20]. Весьма важным эффектом иНГЛТ2 является снижение симпатической активности [21, 22]. Кроме того, в результате рандомизированных контролируемых исследований установлена способность иНГЛТ2 уменьшать массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Эмпаглифлозин в исследовании EMPA-HEART продемонстрировал существенное влияние на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), выраженное в снижении индекса ММЛЖ у пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца [23]. Авторы сделали предположение, что снижение ММЛЖ могло послужить одним из механизмов улучшения прогноза у пациентов с СД2 и ССЗ в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Исследование DAPA LVH также показало по данным магнитно-резонансной томографии снижение ММЛЖ у пациентов с СД2 и гипертрофией ЛЖ, получавших дапаглифлозин, что может быть результатом известного натрийуреза и диуреза, свойственного иНГЛТ2 [24]. Именно этот механизм, по мнению ряда исследователей, лежит в основе позитивного влияния иНГЛТ2 на гемодинамику [25, 26]. Кроме того, наблюдается в большей мере уменьшение интерстициальной, чем внутрисосудистой жидкости и повышение гематокрита, способствующее лучшей доставке к тканям кислорода [27-30]. В свою очередь, натрийурез регулирует тубулогломерулярную обратную связь, снижая давление в клубочках и, в конечном итоге, защищая почку [31].

Еще одним из описанных механизмов действия иНГЛТ2 является их способность влиять на активность мембранных Na^+/H^+ -обменников (NHE) изоформ 1 и 3. Повышение активности NHE описано при ХСН и СД2 [31, 32]. В эксперименте эмпаглифлозин подавлял активность NHE в кардиомиоцитах крыс и кроликов [33]. Подавление активности эмпаглифлозином изоформы 1 NHE на животных моделях сердечной недостаточности (СН) с сохраненной ФВ, не зависимо от наличия сахарного диабета, снижало явления клеточного апоптоза [34] и улучшало клеточный обмен Ca^{2+} , обусловленный повышением активности Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулула с последующим улучшением диастолической функции ЛЖ [35]. Благотворное влияние



Пациенты, подверженные риску

Пациенты, подверженные риску										
Пациенты, подверженные риску	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Пациенты, подверженные риску	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Рис. 1. Первичная конечная точка. Смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по причине ХСН.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

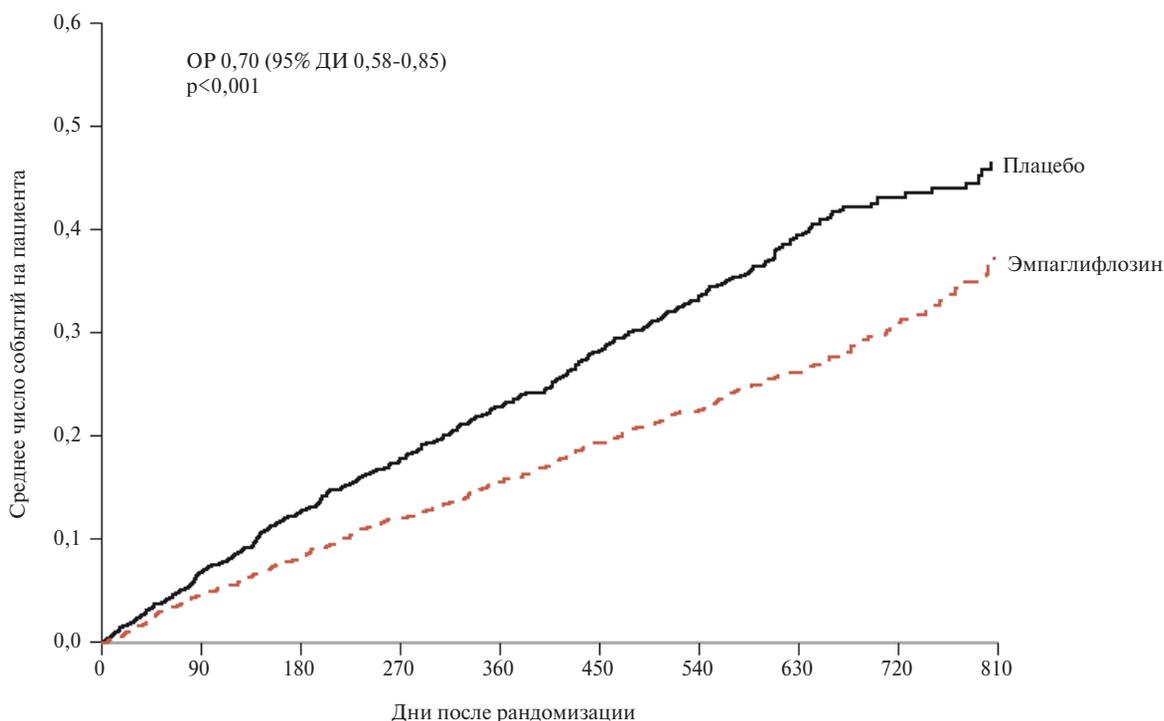
эмпаглифлозина на систолическую функцию и ремоделирование миокарда реализуется через улучшение энергетического метаболизма, повышение выработки глюкозагона и кетонового β-гидроксибутирата, увеличивая тем самым энергетические возможности миокарда [27, 36-39].

Известно, что гиперурикемия является независимым фактором риска развития ХСН, в т.ч. СН с сохраненной ФВ ЛЖ [40, 41]. В метаанализе Zhao Y, et al. (2018) было показано быстрое и устойчивое снижение уровня мочевой кислоты при назначении иНГЛТ2 [42]. В последние годы воспаление и фиброз рассматриваются в числе патогенетических механизмов развития ХСН [43]. Кардиопротективный эффект эмпаглифлозина на модели ХСН проявился в снижении экспрессии циклооксигеназы-2 и интерлейкина-1β не зависимо от наличия диабета [44]. На модели реперфузионного повреждения миокарда и гипоксии уменьшение площади ИМ и улучшение сократимости, вызванное эмпаглифлозином, было опосредовано его влиянием на сигнальные пути АМФ-активированной протеинкиназы [45].

Таким образом, все известные на сегодняшний день эффекты иНГЛТ2 весьма разнообразны и требуют объемного описания. В 2020г было опубликовано мнение экспертов Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов,

где различные механизмы были систематизированы с выделением четырех основных групп: сосудистые и гемодинамические эффекты, почечные эффекты, кардиальные эффекты и метаболические эффекты [46]. Одновременно с изучением различных механизмов иНГЛТ2 были спланированы многоцентровые рандомизированные клинические исследования ХСНнФВ. В 2019г были представлены результаты исследования DAPA-HF, продемонстрировавшие преимущество дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ не зависимо от наличия СД2 [47]. В большую программу исследований эмпаглифлозина EMPower в т.ч. вошли исследования EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, посвященные изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 и без СД2 и ФВ ЛЖ ≤40% (EMPEROR-Reduced) и >40% (EMPEROR-Preserved) [48, 49].

В рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование EMPEROR-Reduced было включено 3730 пациентов старше 18 лет с ХСН с ФВ ЛЖ ≤40%, II-IV функционального класса по классификации NYHA, госпитализацией по причине ХСН в последние 12 мес., повышением уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) >20 мл/мин/1,73 м². Все пациенты получали лечение по поводу ХСН иАПФ/БРА/



Пациенты, подверженные риску										
Плацебо	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135
Эмпаглифлозин	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118

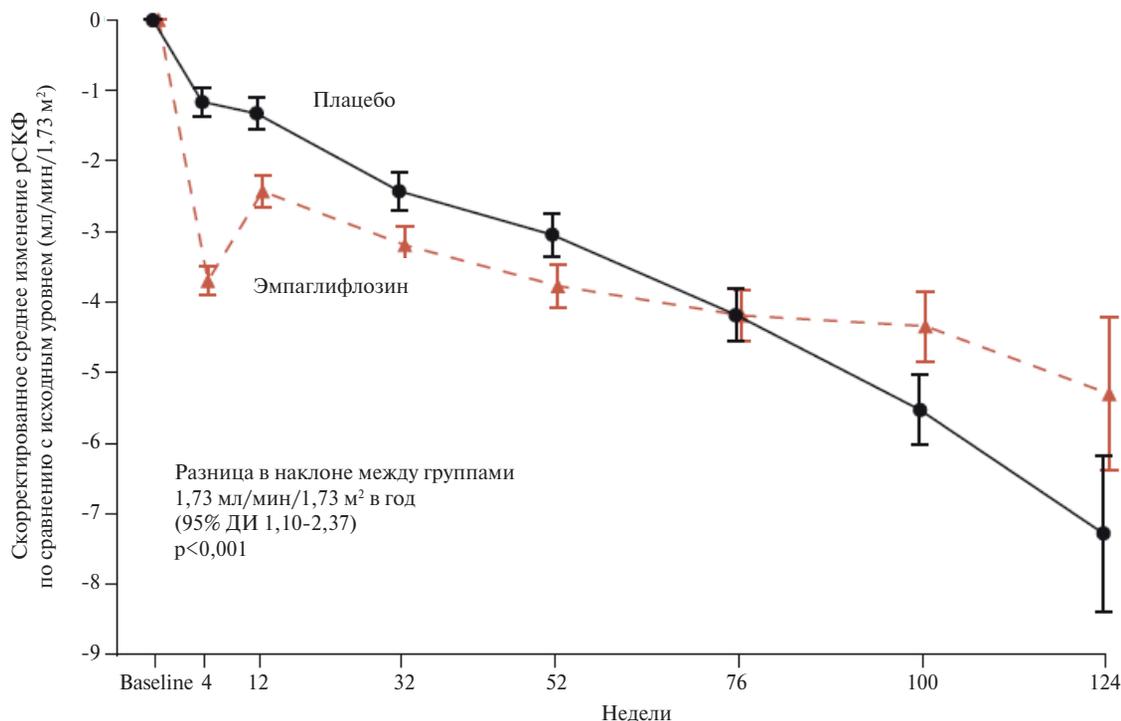
Рис. 2. Первичная и повторная госпитализации по причине ХСН.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

АРНИ, ББ, АМКР. В группу, получавшую эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут., вошли 1863 пациента, в группу плацебо — 1887 пациентов. Первичная конечная точка включала в себя смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по причине СН. Вторичными конечными точками были: первая или повторные госпитализации по причине СН, угловой коэффициент изменения рСКФ по сравнению с исходным уровнем (расчет проводился по формуле СКД-EPI). По демографическим и клиническим характеристикам группы не отличались друг от друга. В обеих группах СД2 страдали 49,8% пациентов, ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ была у 73% и NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл была у 79% пациентов. В группе эмпаглифлозина 70,5% пациентов получали иАПФ или БРА, АРНИ получали 18,5%, ББ — 94,7% и АМКР — 70,1% пациентов. Таким образом, большая часть включенных в исследование пациентов получала рекомендованную лекарственную терапию ХСН. Кардиовертер-дефибрилятор был имплантирован у 31% пациентов и ресинхронизирующая терапия проведена 11,8% пациентов. Медиана наблюдения составила 16 мес.

Первичная конечная точка развилась у 19,4% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 24,7% в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-0,86; $p < 0,001$) (рис. 1). Таким образом, относительный риск наступления

первичной конечной точки в группе эмпаглифлозина был на 25% ниже, чем в группе плацебо. Столь существенное преимущество эмпаглифлозина было достигнуто в основном за счет снижения риска госпитализаций (ОР 0,69; 95% ДИ 0,59-0,81), хотя и в отношении смерти от сердечно-сосудистых причин наблюдалось снижение относительного риска на 8%. Обращает на себя внимание факт преимущества эмпаглифлозина во всех подгруппах пациентов, которое не зависело от пола, возраста пациента, наличия СД2, функции почек, причины развития ХСН и ряда других факторов. Наконец, эффективность эмпаглифлозина не зависела от лекарственной терапии ХСН — приема пациентами АМКР и АРНИ.

Число всех госпитализаций по причине СН было ниже в группе эмпаглифлозина и составило 388 vs 553 (ОР 0,70; 95% ДИ 0,58-0,85, $p < 0,001$) в группе плацебо (рис. 2). Снижение относительного риска любой госпитализации по причине ХСН составило 30%. В субанализе клинической стабильности была также показана меньшая частота госпитализаций, потребовавших внутривенного введения вазопрессоров и диуретиков пациентам в группе эмпаглифлозина. Авторы сделали заключение о снижении у пациентов с ХСНнФВ, получавших эмпаглифлозин, риска и общего количества случаев ухудшения СН как в стационарных, так и амбулаторных усло-



Пациенты, подверженные риску

Плацебо	1792	1765	1683	1500	1146	745	343	76
Эмпаглифлозин	1799	1782	1720	1554	1166	753	356	80

Рис. 3. Изменения рСКФ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

виях, при этом положительные эффекты наблюдались сразу после начала лечения и сохранялись в течение всего периода терапии [50]. Другая вторичная конечная точка была посвящена изучению функции почек. Скорость снижения рСКФ в течение периода лечения была медленнее в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо (-0,55 мл/мин/1,73 м² в год vs -2,28 мл/мин/1,73 м² в год), составив разницу между группами в 1,73 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 1,10-2,37; p<0,001) (рис. 3). На первичную и вторичные конечные точки не влияло и наличие признаков задержки жидкости при включении пациентов в исследование [51].

Среди результатов заранее запланированного анализа результатов исследования EMPEROR-Reduced хочется отметить снижение на 50% риска развития комбинированной почечной конечной точки, включавшей в себя потребность в хроническом диализе или в пересадке почки, или устойчивое снижение рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,50; 95% ДИ 0,32-0,77). Вторичный анализ исследования, посвященный зависимости эффективности эмпаглифлозина от определенного по Канзасскому опроснику качества жизни пациентов показал, что эмпаглифлозин снижал риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН во всем диапазоне исходного состояния качества жизни и обеспечивал раннее

устойчивое и клинически значимое снижение бремени симптомов и улучшение качества жизни пациентов [52].

Особо хочется отметить высокую безопасность эмпаглифлозина. В группе пациентов и с СД2 и без СД2, получавших эмпаглифлозин, в сравнении с группой плацебо не наблюдалось роста доли случаев симптомной гипотонии, кетоацидоза и гипогликемии. В группе эмпаглифлозина было больше случаев генитальных инфекций, чем в группе плацебо (31 случай (1,7%) и 12 случаев (0,6%), соответственно), что объясняется характерной для всех иНГЛТ2 глюкозурией. Соблюдение правил гигиены является эффективным способом профилактики урогенитальных инфекций.

Таким образом, исследование EMPEROR-Reduced показало, что применение у пациентов с ХСНнФВ эмпаглифлозина ведет к эффективному и безопасному снижению риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН и замедлению прогрессирования ухудшения функции почек, независимо от наличия или отсутствия СД2, и позволило включить эмпаглифлозин в состав базовой четырехкомпонентной терапии ХСНнФВ.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке ООО “Берингер Ингельхайм”.

Литература/References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37(Supplement 1):S14-S80. doi:10.2337/dc14-S014.
3. Clinical recommendations. Type 2 diabetes mellitus in adults. (In Russ.) Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_1.
4. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov, 10th issue, Moscow 2021. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 10-й выпуск, Москва 2021 г.
5. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP, et al. Role diabetes in congestive heart failure: Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29-34. doi:10.1016/0002-9149(74)90089-7.
6. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81. doi:10.1001/jama.287.19.2570.
7. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9745):958.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89. doi:10.1056/NEJMoa0806470.
9. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35. doi:10.1056/NEJMoa1305889.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
15. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. for the VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
16. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102. doi:10.1186/1475-2840-13-102.
17. Tikkanen I, Chilton R, Johansen OE, et al. Potential role of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:81-6. doi:10.1097/MNH.0000000000000199.
18. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136:1643-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
19. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5:632-44. doi:10.1016/j.jacbt.s.2020.02.004.
20. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1180-93. doi:10.1111/dom.12572.
21. Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:421. doi:10.3389/fendo.2018.00421.
22. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(2):169-79. doi:10.1016/j.jacbt.2019.11.007.
23. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140:1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
24. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3421-32. doi:10.1093/eurheartj/ehaa419.
25. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016;59:1333-9. doi:10.1007/s00125-016-3956-x.
26. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2:939-40. doi:10.1001/jamacardio.20171891.
27. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108-14. doi:10.2337/dc16-0330.
28. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1115-22. doi:10.2337/dc16-0542.
29. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027.
30. Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):23-32. doi:10.15420/ecr.2018.34.2.
31. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
32. Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation*. 2017;136:1548-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418.
33. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60:568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
34. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, et al. Unraveling the molecular mechanism of action of Empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:831-40. doi:10.1016/j.jacbt.2019.07.010.
35. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:233-46. doi:10.1007/s10557-017-6734-1.
36. Stowe KA, Burgess SC, Merritt M, et al. Storage and oxidation of long-chain fatty acids in the C57/BL6 mouse heart as measured by NMR spectroscopy. *FEBS Lett*. 2006;580:4282-7. doi:10.1016/j.febslet.2006.06.068.
37. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism*. 2017;77:65-72. doi:10.1016/j.metabol.2017.08.005.
38. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005066. doi:10.1161/JAHA.116.005066.
39. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1931-44. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.056.
40. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):556-62. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.797662.
41. Gu J, Fan YQ, Zhang HL, et al. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(3):560-7. doi:10.1111/jch.13210.
42. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458-62. doi:10.1111/dom.13101.
43. Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, de Boer RA. From inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:235-50. doi:10.1007/s11897-017-0343-y.
44. Shi X, Verma S, Yun J, et al. Effect of empagliflozin on cardiac biomarkers in a zebrafish model of heart failure: clues to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Mol Cell Biochem*. 2017;433:97-102. doi:10.1007/s11010-017-3018-9.
45. Lu Q, Liu J, Li X, et al. Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;501:110642. doi:10.1016/j.mce.2019.110642.
46. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22:1495-503. doi:10.1002/ehfj.1954.
47. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;21:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
48. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
49. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
50. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
51. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload. *EMPEROR-Reduced Trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1381-92. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.033.
52. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *European Heart Journal*. 2021;42(13):1203-12. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1007.